

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 04-266821

(43)Date of publication of application : 22.09.1992

(51)Int.Cl.

A61K 31/135

A61K 9/00

A61K 9/06

A61K 31/215

A61K 31/445

C07C211/27

C07D211/46

C07D311/30

(21)Application number : 03-050722

(71)Applicant : RIIDE CHEM KK

(22)Date of filing : 22.02.1991

(72)Inventor : MORI MASAO

(54) PERCUTANEOUS ABSORPTION TYPE TREATING AGENT FOR POLLAKISURIA AND INCONTINENCE OF URINE**(57)Abstract:**

PURPOSE: To obtain a percutaneous absorption type treating agent for pollakisuria and incontinence of urine of external preparation type, having low side effects and safety, capable of being readily administered and gradually and successively making an active ingredient absorbed from skin efficiently.

CONSTITUTION: An agent consisting of an active ingredient consisting of an active ingredient comprising terodiline [(±)-N-tertiary butyl-1-methyl-3,3- diphenylpropylamine], oxybutynin [4-diethylamino-2-butyryl(±)-, -cyclohexyl-, - phenylglycolate], propiverine [1-methyl-4-piperidyl ... -diphenyl-, -n- propoxyacetate], flavoxate [2,piperidinoethyl 3-methyl-4-oxo-2-phenyl-4H-1- benzopyrane-8-carboxylate] or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a base for external preparation. The agent is applied to a substrate for tacky agent for exodermis and percutaneously applied.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-266821

(43) 公開日 平成4年(1992)9月22日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/135	A C V	8413-4 C		
.9/00	H	7329-4 C		
9/06	G	7329-4 C		
31/215		8413-4 C		
31/445		7252-4 C		

審査請求 未請求 請求項の数 9 (全 7 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平3-50722

(22) 出願日 平成3年(1991)2月22日

(71) 出願人 591051885

リードケミカル株式会社

富山県富山市日俣77番3

(72) 発明者 森 政雄

富山県富山市天正寺248番地

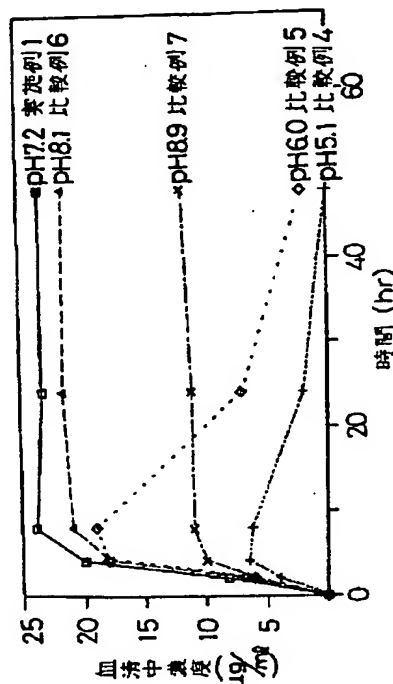
(74) 代理人 弁理士 萼 経夫 (外2名)

(54) 【発明の名称】 経皮吸収型頻尿・尿失禁治療剤

(57) 【要約】 (修正有)

【目的】 施薬が容易であり、副作用が少なく安全で且つ有効成分を皮膚から徐々に持続的に効率良く吸収させることができる外用剤型の経皮吸収型頻尿・尿失禁治療剤を提供する。

【構成】 テロジリン〔(±)-N-第三ブチル-1-メチル-3,3-ジフェニルプロピルアミン〕、オキシブチニン〔4-ジエチルアミノ-2-ブチニル(±)-α-シクロヘキシル-α-フェニルグリコレート〕、プロピペリン〔1-メチル-4-ビペリジルα,α-ジフェニル-α-n-プロポキシアセテート〕、フラボキサート〔2-ビペリジノエチル3-メチル-4-オキソ-2-フェニル-4H-1-ベンゾピラン-8-カルボキシレート〕又は薬学的に許容されるそれらの塩からなる有効成分と、外用剤用基剤とからなる薬剤。本剤は外用貼付剤用の基材上に塗布されて経皮的に施用される。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 テロジリン〔(±)-N-第三ブチル-1-メチル-3,3-ジフェニルプロピルアミン〕、オキシブチニン〔4-ジエチルアミノ-2-ブチニル(±)- α -シクロヘキシル- α -フェニルグリコレート〕、プロピベリン〔1-メチル-4-ピベリジル α , α -ジフェニル- α -n-プロポキシアセテート〕、フラボキサート〔2-ピベリジノエチル3-メチル-4-オキソ-2-フェニル-4H-1-ベンゾピラン-8-カルボキシレート〕又は薬学的に許容されるそれらの塩からなる有効成分と、外用剤用基剤とからなることを特徴とする経皮吸収型頻尿・尿失禁治療剤

【請求項2】 外用剤用基剤が、水溶性高分子化合物、脂溶性高分子化合物、脂肪酸及びその誘導体、動植物性油脂、アルコール類、テルペン系化合物、界面活性剤及び水からなる群から選ばれた少なくとも1種からなることを特徴とする請求項1記載の経皮吸収型頻尿・尿失禁治療剤

【請求項3】 水溶性高分子化合物が、ポリアクリル酸及びその誘導体、セルロース誘導体、ポリビニルアルコール、ゼラチン、カゼイン、ポリエチレングリコール、アラビアゴム、メチルビニルエーテル/無水マレイン酸共重合体、天然多糖類からなる群から選ばれた少なくとも1種からなることを特徴とする請求項2記載の経皮吸収型頻尿・尿失禁治療剤

【請求項4】 脂溶性高分子化合物が、天然ゴム、イソプレングム、ブチルゴム、スチレンイソプレングム共重合体、スチレンブタジエン共重合体、シリコーン、ラノリン、ワセリン、プラスチック、ミツロウ、ゲイロウ、固形パラフィンからなる群から選ばれた少なくとも1種からなることを特徴とする請求項2記載の経皮吸収型頻尿・尿失禁治療剤

【請求項5】 脂肪酸及びその誘導体が、炭素原子数3ないし30のモノカルボン酸又はそのエステル又はそのアルカリ金属塩であることを特徴とする請求項2記載の経皮吸収型頻尿・尿失禁治療剤

【請求項6】 動植物性油脂が、アーモンド油、オリーブ油、ツバキ油、パシック油、ハッカ油、ゴマ油、ダイズ油、ミンク油、綿実油、トウモロコシ油、サフラワー油、ヤシ油、ユーカリ油及びヒマシ油からなる群から選ばれた少なくとも1種からなることを特徴とする請求項2記載の経皮吸収型頻尿・尿失禁治療剤

【請求項7】 アルコール類が、炭素原子1個ないし30個を有し且つ分子中に水酸基1個ないし10個を有することを特徴とする請求項2記載の経皮吸収型頻尿・尿失禁治療剤

【請求項8】 テルペン系化合物が、メントール、メントン、リモネン、ピネン、ピベリトン、テルピネン、テルピノレン、テルピノール、カルベオールからなる群から選ばれた少なくとも1種からなることを特徴とする請求項2記載の経皮吸収型頻尿・尿失禁治療剤

請求項2記載の経皮吸収型頻尿・尿失禁治療剤

【請求項9】 界面活性剤が、非イオン界面活性剤、アニオン界面活性剤、カチオン界面活性剤からなる群から選ばれた少なくとも1種からなることを特徴とする請求項2記載の経皮吸収型頻尿・尿失禁治療剤

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は経皮吸収型頻尿・尿失禁治療剤、更に詳しくは外用剤型の経皮吸収型頻尿・尿失禁治療剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】 わが国では今、人口の高齢化が急速に進行している。全人口に占める65才以上の高齢者の割合は現在約11%であるが、これは年々増加して、今から30年後には20%を優に越えるものと予測される。

【0003】 人口の高齢化は社会に様々な影響を及ぼすこととなるが、寝たきり老人や痴呆老人などの介護が必要な老人の増加もその一つである。然して、寝たきり又は寝たり起きたりの痴呆老人の約半数が失禁を起こすとなれば、この分野での失禁患者は現在200万人を優に越えるものと推定され、将来増加の一途である。

【0004】 頻尿や尿失禁等の排尿異常を治療するための試みも数多くなされ、例えば前記の如き排尿異常を治療するための経口投与型の排尿異常改善薬として、多くの種類の医薬が既に市販されている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】 しかしながら、例えば頻尿を来す原因疾患のうち、脳脊髄外傷、脳血管障害、各所腫瘍手術後の患者などは寝たきりで過ごす期間を必要とする。これらの患者の場合、経口投与による施薬においては一定時間毎に薬を服用しなければならないので、施薬が難しい場合も多い。

【0006】 一方、近年、効果的薬物投与経路即ちドラッグデリバリーシステム概念より、経皮投与経路が注目されている。従来の経口投与による時は、腸管から吸収された薬物は必然的に門脈を経て肝臓に送られ代謝を受ける、いわゆる初回通過効果が生じ、生物学的利用率が甚だしく低下する。そこで、有効血中濃度を保つためには比較的多量の薬物を投与する必要があり、当然副作用発現率も増大する。その点、経皮投与によると、薬物は直ちに皮下毛細血管内に入り、殆ど分解を受けることなく静脈、心臓を経て目的部位に到達する。すなわち、薬物の生物学的利用率は最大限に近く、薬物は比較的小量を以て足りる。ゆえに、副作用の強い薬物や経口又は注射による投与が主に利用されてきた薬物及び有効血中濃度保持時間が短く1日数回の投与が必要な薬物を、副作用を軽減し且つ苦痛を伴わずに皮膚から徐々に持続的に吸収させることができる。このため、経皮投与は薬物の徐放化投与方法として有効であり、前記排尿異常改善薬としても経皮投与型のものが期待されている。

3

【0007】ところが、皮膚は本来外部よりの異物が体内へ侵入するのを阻止するという性質を有するので、皮膚から投与できる薬物は非常に限られていた。又、エイソン等の角質溶解剤を用いて薬物の経皮吸収を高める方法が試みられているが、これらの角質溶解剤は皮膚刺激性が高く、副作用によるかぶれなどが懸念されるので製剤化は難しい。

【0008】本発明は前記従来技術の問題点を解決するためのものである。本発明の目的は、施薬が容易であり、副作用が少なく安全で且つ有効成分を皮膚から徐々に持続的に効率良く吸収させることができる外用剤型の経皮吸収型頻尿・尿失禁治療剤を提供することにある。

【0009】

【課題を解決するための手段】本発明の経皮吸収型頻尿・尿失禁治療剤は、テロジリン〔(±)-N-第三ブチル-1-メチル-3,3-ジフェニルプロピルアミン〕、オキシブチニン〔4-ジエチルアミノ-2-ブチニル(±)- α -シクロヘキシル- α -フェニルグリコレート〕、プロピベリン〔1-メチル-4-ピペリジル α , α -ジフェニル- α -n-プロポキシアセテート〕、フラボキサート〔2-ピペリジノエチル3-メチル-4-オキソ-2-フェニル-4H-1-ベンゾピラン-8-カルボキシレート〕又は薬学的に許容されるそれらの塩からなる有効成分と、外用剤用基剤とからなるという特徴を有している。

【0010】有効成分であるテロジリン、オキシブチニン、プロピベリン、フラボキサート又は薬学的に許容されるその塩例えば塩酸塩は、市販されているものを使用することができる。

【0011】外用剤用基剤は、水溶性高分子化合物、脂溶性高分子化合物、脂肪酸及びその誘導体、動植物性油脂、アルコール類、テルペン系化合物、界面活性剤及び水からなる群から選ばれた少なくとも1種からなるものが好ましい。

【0012】外用剤用基剤として使用し得る水溶性高分子化合物は、ポリアクリル酸及びその誘導体、セルロース誘導体、ポリビニルアルコール、ゼラチン、カゼイン、ポリエチレングリコール、アラビアゴム、メチルビニルエーテル/無水マレイン酸共重合体、天然多糖類からなる群から選ばれた少なくとも1種からなるものが好ましい。

【0013】外用剤用基剤として使用し得る脂溶性高分子化合物は、天然ゴム、イソブレンゴム、ブチルゴム、スチレンイソブレンブロック共重合体、スチレンブタジエン共重合体、シリコーン、ラノリン、ワセリン、プラスチック、ミツロウ、ゲイロウ、固形パラフィンからなる群から選ばれた少なくとも1種からなるものが好ましい。

【0014】外用剤用基剤として使用し得る脂肪酸及びその誘導体は、炭素原子数3ないし30のモノカルボン

4

酸又はそのエステル又はそのアルカリ金属塩であるのが好ましい。脂肪酸の例は、ヘキサン酸、ヘプタン酸、オクタン酸、ノナン酸、デカン酸、ドデカン酸、テトラデカン酸、ヘキサデカン酸、オクタデカン酸、オレイン酸、リノール酸である。オクタデカン酸、オレイン酸、リノール酸が最も好ましい。又、脂肪酸エステルは、アルコール残基のアルキル部分がヘキシル、オクチル、デシル、ドデシル、テトラデシル、ヘキサデシル、オクタデシル、オレイルであるものが好ましい。テトラデカン酸テトラデシル、ヘキサデカン酸ヘキサデシル、オレイン酸オレイルが最も好ましい。脂肪酸アルカリ金属塩は、脂肪酸ナトリウム塩が最も好ましい。

【0015】外用剤用基剤として使用し得る動植物性油脂は、アーモンド油、オリーブ油、ツバキ油、バーシク油、ハッカ油、ゴマ油、ダイズ油、ミンク油、綿実油、トウモロコシ油、サフラワー油、ヤシ油、ユーカリ油及びヒマシ油からなる群から選ばれた少なくとも1種からなるものが好ましい。オリーブ油、ハッカ油、ユーカリ油が最も好ましい。

【0016】前記脂肪酸及びその誘導体及び動植物性油脂は、1種使用してもよいし又は2種以上を組み合わせ使用してもよい。又、その使用量は、水性基剤の全重量に対して約1.0重量%ないし約30重量%とするのが好ましい。

【0017】外用剤用基剤として使用し得るアルコール類は、炭素原子1個ないし30個を有し且つ分子中に水酸基1個ないし10個を有するものが好ましい。多価アルコールの例は、グリセリン、プロピレングリコール、オクタンジオール、ブタンジオール、ポリエチレングリコール及びD-ソルビットである。これらは2種以上を組み合わせ使用することができる。アルコール類の使用量は、基剤の全重量に対して約10重量%ないし約50重量%とするのが好ましい。

【0018】外用剤用基剤として使用し得るテルペン系化合物は、メントール、メントン、リモネン、ピネン、ピペリトン、テルピネン、テルピノレン、テルピノール、カルベオールからなる群から選ばれた少なくとも1種からなるものが好ましい。

【0019】外用剤用基剤として使用し得る界面活性剤は、非イオン界面活性剤、アニオン界面活性剤、カチオン界面活性剤からなる群から選ばれた少なくとも1種からなるものが好ましい。

【0020】外用剤用基剤は、前記各成分以外に所望により他の添加剤例えばセルロース誘導体、ポリアクリル酸アルカリ金属塩、ゼラチン、カオリン、ベントナイト、チタン白等やpH調整剤例えばクエン酸、酒石酸等を所定量含んでいても良い。

【0021】本発明製剤の製造方法の一例としては、テロジリン、オキシブチニン、プロピベリン、フラボキサート又は薬学的に許容されるそれらの塩を水溶性高分子

化合物、脂溶性高分子化合物、脂肪酸及びその誘導体、動植物性油脂、アルコール類、テルペン系化合物、界面活性剤及び水からなる群から選ばれた少なくとも1種に溶解し、これを外用剤用基剤の他の成分と均一に混練する方法が挙げられる。

【0022】テロジリン、オキシブチニン、プロピベリン、フラボキサート又は薬学的に許容されるそれらの塩からなる有効成分の濃度は、低すぎると医薬としての作用が不充分となり、又反対に高すぎてもコスト的に不利となるなどの不具合を生じる。このため、有効成分の濃度は外用剤の全重量に対して0.02重量%ないし10重量%であるのが良い。

【0023】このようにして得られた本発明の経皮吸収型頻尿・尿失禁治療剤は、例えば適当な基布例えばネル、不織布等に展延し、次いで薬物の露出面にポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエステル等の剥離用フィルムを貼着して、外用剤型の市販品として供することができる。

【0024】

【作用】本発明の経皮吸収型頻尿・尿失禁治療剤は、皮膚刺激性が高い成分を含まないので副作用が少なく且つ基剤の皮膚に対する馴染みがよい。更に、基剤に各種成分を適切に配合したことにより有効成分と基剤とを容易に均質に混合することができる。

【0025】又、本発明の経皮吸収型頻尿・尿失禁治療剤は、有効成分を皮膚から効率良く且つ徐々に持続的に吸収させることができる。

【0026】

【実施例】以下の実施例により、本発明を更に詳細に説明する。

【0027】実施例1

「塩酸テロジリン」1部を水43.1部に溶解し、これをハッカ油5部、グリセリン15部、ブタンジオール15部、カルボキシメチルセルロースナトリウム9部、ポリアクリル酸ナトリウム7部、ゼラチン4部、ソルビタンモノオレエート0.1部、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート0.3部及びクエン酸0.5部からなる各成分と均一に混練して、実施例1の製剤を得た。

【0028】実施例2

「塩酸オキシブチニン」1部を水43.1部に溶解し、これをハッカ油5部、グリセリン15部、ブタンジオール15部、カルボキシメチルセルロースナトリウム9部、ポリアクリル酸ナトリウム7部、ゼラチン4部、ソルビタンモノオレエート0.1部、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート0.3部及びクエン酸0.5部からなる各成分と均一に混練して、実施例2の製剤を得た。

【0029】実施例3

「塩酸プロピベリン」1部を水43.1部に溶解し、これをハッカ油5部、グリセリン15部、ブタンジオール

15部、カルボキシメチルセルロースナトリウム9部、ポリアクリル酸ナトリウム7部、ゼラチン4部、ソルビタンモノオレエート0.1部、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート0.3部及びクエン酸0.5部からなる各成分と均一に混練して、実施例3の製剤を得た。

【0030】実施例4

「塩酸フラボキサート」1部を水43.1部に溶解し、これをハッカ油5部、グリセリン15部、ブタンジオール15部、カルボキシメチルセルロースナトリウム9部、ポリアクリル酸ナトリウム7部、ゼラチン4部、ソルビタンモノオレエート0.1部、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート0.3部及びクエン酸0.5部からなる各成分と均一に混練して、実施例4の製剤を得た。

【0031】実施例5

「塩酸テロジリン」1部を水53.6部及びプロピレングリコール10部に溶解し、これをユーカリ油5部、ステアリン酸5部、セチルアルコール5部、ミツロウ5部、固形パラフィン5部、流動パラフィン10部、ソルビタンモノオレエート0.1部及びポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート0.3部からなる各成分と均一に混練して、実施例5の製剤を得た。

【0032】実施例6

「塩酸テロジリン」1部をプロピレングリコール10部に溶解し、これをオレイン酸5部、天然ゴム7.4部及びポリブテン10部からなる各成分と均一に混練して、実施例6の製剤を得た。

【0033】実施例7

「塩酸テロジリン」1部をプロピレングリコール10部に溶解し、これをd-リモネン5部、精製ラノリン40部、ゲイロウ40部及び白色ワセリン4部からなる各成分と均一に混練して、実施例7の製剤を得た。

【0034】比較例1

「塩酸テロジリン」1部を水48.5部に溶解し、これをグリセリン15部、ブタンジオール15部、カルボキシメチルセルロースナトリウム9部、ポリアクリル酸ナトリウム7部、ゼラチン4部、ソルビタンモノオレエート0.1部、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート0.3部及びクエン酸0.5部からなる各成分と均一に混練して、比較例1の製剤を得た。

【0035】比較例2

「塩酸テロジリン」1部を水47.1部に溶解し、これをハッカ油1部、グリセリン15部、ブタンジオール15部、カルボキシメチルセルロースナトリウム9部、ポリアクリル酸ナトリウム7部、ゼラチン4部、ソルビタンモノオレエート0.1部、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート0.3部及びクエン酸0.5部からなる各成分と均一に混練して、比較例2の製剤を得た。

【0036】比較例3

「塩酸テロジリン」1部を水48、1部に溶解し、これをハッカ油10部、グリセリン15部、ブタンジオール15部、カルボキシメチルセルロースナトリウム9部、ポリアクリル酸ナトリウム7部、ゼラチン4部、ソルビタンモノオレエート0、1部、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート0、3部及びクエン酸0、5部からなる各成分と均一に混練して、比較例3の製剤を得た。

【0037】比較例4

「塩酸テロジリン」1部を水42、1部に溶解し、これをハッカ油5部、グリセリン15部、ブタンジオール15部、カルボキシメチルセルロースナトリウム9部、ポリアクリル酸ナトリウム7部、ゼラチン4部、ソルビタンモノオレエート0、1部、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート0、3部及びクエン酸1、5部からなる各成分と均一に混練して、比較例4の製剤を得た。

【0038】比較例5

「塩酸テロジリン」1部を水42、6部に溶解し、これをハッカ油5部、グリセリン15部、ブタンジオール15部、カルボキシメチルセルロースナトリウム9部、ポリアクリル酸ナトリウム7部、ゼラチン4部、ソルビタンモノオレエート0、1部、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート0、3部及びクエン酸1、0部からなる各成分と均一に混練して、比較例5の製剤を得た。

【0039】比較例6

「塩酸テロジリン」1部を水43、6部に溶解し、これをユーカリ油5部、グリセリン15部、ブタンジオール15部、カルボキシメチルセルロースナトリウム9部、ポリアクリル酸ナトリウム7部、ゼラチン4部、ソルビ*

*タンモノオレエート0、1部及びポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート0、3部からなる各成分と均一に混練して、比較例6の製剤を得た。

【0040】比較例7

「塩酸テロジリン」1部を水43、1部に溶解し、これをハッカ油5部、グリセリン15部、ブタンジオール15部、カルボキシメチルセルロースナトリウム9部、ポリアクリル酸ナトリウム7部、ゼラチン4部、ソルビタンモノオレエート0、1部、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート0、3部及びトリエタノールアミン0、5部からなる各成分と均一に混練して、比較例7の製剤を得た。

【0041】＜性能評価試験＞

【0042】試験例1（薬物の透過速度）

実施例1～7の製剤を用いて、薬物の皮膚透過性をインビトロ試験により評価した。この試験には図1に示す吸収セルを用いた。

【0043】固定具1にラット腹部皮膚を挟み、固定具2に試験すべき製剤を貼付してこの外用貼付剤を固定具1のラット腹部皮膚に当接した。又、容器3には空気が入らないようにタイロッド液5、18mlを充填した。吸収セルを37℃のインキュベータ中に置き、攪拌子4でタイロッド液5を攪拌しながら、1～7時間の各時間にタイロッド液5を0、5mlづつ採取し、この中の薬物濃度を測定することにより試験すべき外用貼付剤中の薬物のラット腹部皮膚に対する透過速度を求めた。結果を表1に示す。

【0044】

【表1】

表1：薬物の透過速度

被験製剤	薬物	透過速度 $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hr}$
実施例1	塩酸テロジリン	252.3
実施例2	塩酸オキシブチニン	65.3
実施例3	塩酸プロピペリン	125.3
実施例4	塩酸フラボキサート	83.4
実施例5	塩酸テロジリン	212.5
実施例6	塩酸テロジリン	92.6
実施例7	塩酸テロジリン	112.7

【0045】試験例2（ハッカ油の濃度と皮膚透過速度）

添加剤としてのハッカ油の濃度と皮膚透過性との関係を50 検討した。結果を表2に示す。

【0046】

【表2】

表2：ハッカ油の濃度と皮膚透過速度

被験製剤	ハッカ油の濃度 重量%	透過速度 $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hr}$
実施例1	5	252.3
実施例2	0	10.3
実施例3	1	112.8
実施例4	10	135.6

【0047】表2から明らかな如く、ハッカ油の濃度が1-10重量%で皮膚透過性が良くなり、ハッカ油の濃度が5重量%の場合に皮膚透過性が最も良くなった。

【0048】試験例3（ラットにおけるテロジリンの吸収試験）

ヘアレスラットの腹部皮膚に、実施例1及び比較例4-7の製剤を用いた外用貼付剤を2cm×2cmの大きさに裁断して貼付した。貼付後2、4、8、24及び48時間に採血を行い、血清中のテロジリン濃度を測定した。結果を図2に示す。

【0049】図2より、テロジリンの皮膚透過性はpH6.0-8.0に製剤を調整した場合に良いことが分かる。又、テロジリンの吸収の持続性はpH7.0-9.0に製剤を調整した場合に良いことが分かる。それ故、テロジリンの優れた皮膚透過性及び吸収の持続性を兼ね備えるためには、pH7.0-8.0に製剤を調整すれば最も良いことが分かる。

【0050】

【発明の効果】上述の如く、本発明の経皮吸収型頻尿・尿失禁治療剤は、テロジリン、オキシブチニン、プロピペリン、フラボキサート又は薬学的に許容されるそれら

の塩からなる有効成分と、外用剤用基剤とからなるため、外用剤型例えば外用貼付剤型として使用可能であり、施薬も単に皮膚に塗布又は貼付するのみでよく、従来の経口型の経皮吸収型頻尿・尿失禁治療剤に比べて施薬が容易である。

【0051】又、本発明の経皮吸収型頻尿・尿失禁治療剤は、薬物の徐放化に役立ち、副作用が少なく安全で且つ薬物を皮膚から徐々に持続的に効率良く吸収させることができる。

【図面の簡単な説明】

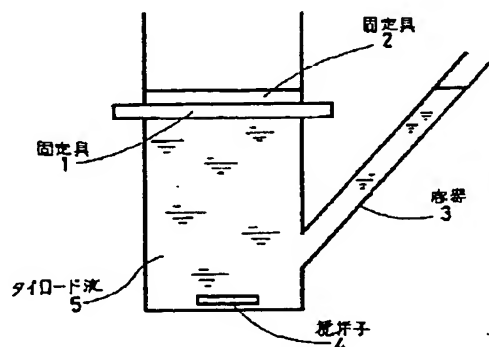
【図1】外用貼付剤に配合された有効成分の皮膚透過性を評価するために使用する吸収セルの概略構成図である。

【図2】ラットにおけるテロジリンの吸収試験結果を示す図である。

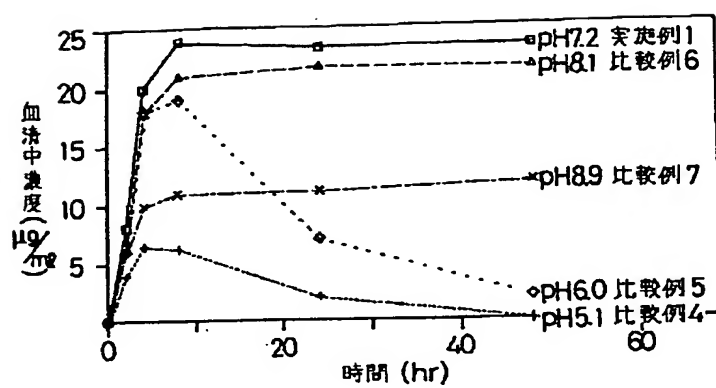
【符号の説明】

- 1、2 固定具
- 3 容器
- 4 攪拌子
- 5 タイロード液

【図1】



【図2】



フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁵

C 0 7 C 211/27

C 0 7 D 211/46

311/30

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

6917-4H

9165-4C

6701-4C